

(11)特許出願公開番号

特開2001-122855

(P2001-122855A)

(43)公開日 平成13年5月8日(2001.5.8)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページト*(参考)
C 0 7 D 209/12		C 0 7 D 209/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/404		A 6 1 K 31/404	4 C 0 6 5
31/4155		31/4155	4 C 0 8 6
31/4178		31/4178	4 C 2 0 4
31/427		31/427	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 32 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願平11-305996	(71)出願人	000004569 日本たばこ産業株式会社 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号
(22)出願日	平成11年10月27日(1999. 10. 27)	(72)発明者	加藤 晋 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
		(72)発明者	早川 和秀 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
		(74)代理人	100100217 弁理士 大東 輝雄

最終頁に続く

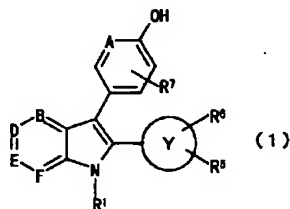
(54)【発明の名称】 インドール化合物及びその医薬用途

(57) 【要約】

【解決手段】一般式(1)

【化1】

することにより、副作用のない骨粗鬆症治療薬として有用である。



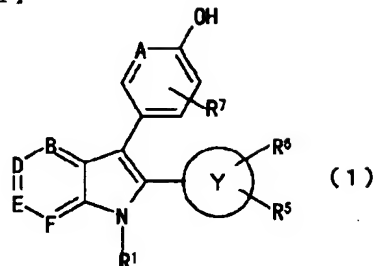
(式中、R¹は水素原子、低級アルキル基等であり、R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基等であり、R⁷は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基等であり、A、B、D、E及びFは同一又は異なって=N-又は=CH-等であり、Yはフェニル基等である)で示されるインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

【効果】本発明化合物（１）及びその医薬上許容される塩は、エストロゲンレセプターβに対して選択的に作用

【特許請求の範囲】

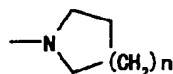
【請求項1】 一般式(1)

【化1】



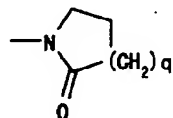
(式中、R¹は水素原子、低級アルキル基又は $-(CH_2)_m-R^2$ (ここで、R²は水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又は $-NR^3R^4$ (ここで、R³及びR⁴は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、若しくは隣接する窒素原子と一緒に

【化2】



(ここで、nは1乃至3の整数である)である)であり、mは1乃至5の整数である)であり；R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルコキシアルキル基であり；R⁷は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり；環Yはアリール基、ヘテロアリール基又は

【化3】



(ここで、qは1乃至2の整数である)であり；Aは $=N-$ 又は $=CR^8-$ (ここで、R⁸は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基である)であり；Bは $=N-$ 、

【化4】



又は $=CR^9-$ (ここで、R⁹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である)であり；Dは $=N-$ 、

【化5】

(2)

特開2001-122855



$=CR^{10}-$ (ここで、R¹⁰は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である)であり；Eは $=N-$ 、

【化6】



又は $=CR^{11}-$ (ここで、R¹¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である)であり；Fは $=N-$ 、

【化7】



20 $=CR^{12}-$ (ここで、R¹²は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である)である。但し、Yがアリール基であり、かつR¹が水素原子または低級アルキル基の場合は、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は同時に水素原子ではない)により示されるインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

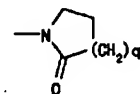
【請求項2】 Yがアリール基である請求項1記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

30 【請求項3】 Yにおけるアリール基がフェニル基である請求項2記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項4】 R⁸がフッ素原子である請求項3記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項5】 Yがヘテロアリール基又は

【化8】



(式中、qは前記と同じである)である請求項1記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項6】 Yがピリジル基、ピリジル-N-オキサイド基、ピリミジニル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1,3,4-チアジアゾール-2-イル基、2-ピロリドン-1-イル基又は2-ピペリドン-1-イル基である請求項5記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

50

【請求項7】請求項1乃至6記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

【請求項8】請求項1乃至6記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなるエストロゲンレセプター作用薬。

【請求項9】請求項1乃至6記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなるエストロゲンレセプター β 作用薬。

【請求項10】請求項1乃至6記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる骨粗鬆症治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、エストロゲンレセプター β に対して選択的に作用する新規インドール化合物及びその医薬用途に関する。より詳しくは、骨粗鬆症治療効果作用を有する新規化合物及びその医薬用途に関する。

【0002】

【従来の技術】エストロゲンは、女性ホルモンとして生殖機能に係わるステロイドホルモンである。しかしながらその作用は、骨代謝、脂質代謝、動脈硬化、血圧調節又は中枢神経系或いは免疫系等に広く関連している。更年期以降、このエストロゲンの体内での産生が著しく減少することにより、種々の不定愁訴や精神障害を引き起こし、いわゆる更年期障害を発症する。エストロゲン製剤によるホルモン補充療法は更年期障害の症状を軽減させると共に、骨粗鬆症の治療や予防、心血管系の改善、尿失禁に使用されている。しかしながらこのホルモン補充療法は、子宮出血、胃腸障害、血栓症、肝障害等の副作用を有し、特に長期投与した場合、子宮癌や乳癌等の重篤な副作用の発現が懸念されていた。

【0003】従来、エストロゲンの骨に対する作用は、腸管、肝臓、腎臓等の臓器によるカルシウム調節ホルモンを介する間接的なものとされていたが、エストロゲンレセプターが骨芽細胞及び破骨細胞に存在することが知られたことにより(J. Bone Miner. Res., 797-802 (1990))、エストロゲンレセプターの骨代謝に対する作用機序に関する研究が進められてきた。

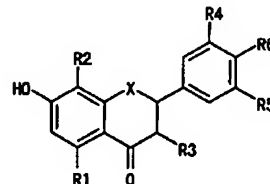
【0004】また、エストロゲンレセプターは骨以外にも、子宮、膈、乳腺、肝臓、膀胱、輸卵管等の組織にも存在し、エストロゲンと結合し特定の遺伝子に依存するタンパク質の合成を惹起することが解明された。近年、このエストロゲンレセプターについて、従来の α レセプターの他に新しいサブタイプの β レセプターが発見され、新たな研究の展開をみた。更に、これらの二種類のレセプターは臓器別にその発現割合が異なることも解明された。例えば α レセプターの発現割合が高い臓器としては、子宮、乳腺、視床下部、下垂体、精巣等があり、

これらの臓器では β レセプターの発現割合が低い。一方、 β レセプターの発現は前立腺や卵巣で多く、また骨等でも多く発現しているが解ってきた。

【0005】このように臓器別にこれらのレセプターの発現割合が異なることは、各々のレセプターに対して選択的なリガンドを作用させることにより、より臓器特異的な薬の開発可能性があることを示唆している。子宮や乳腺では α レセプターの発現が多く、ホルモン補充療法を行う場合、副作用の発現が最も懸念される臓器である。したがって、子宮出血、子宮癌又は乳癌等の副作用がなく、 β レセプターの発現が多い臓器のみに作用するエストロゲン作用薬の開発が可能であると考えられる。例えば、 α レセプターノックアウトマウスの血管障害モデルでエストロゲンが血管保護作用を示した(Nature Medicine, 545-548 (1997))たことにより、 β レセプターは血管保護に関与していることを示唆している。その他に、心血管疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症等への適応が考えられる。特に骨に関しては、骨粗鬆症治療薬として骨量増加のみに作用し、且つ子宮出血または子宮癌等の副作用のない、 β レセプターに選択的に作用するのエストロゲン作用薬の開発可能性が考えられる。

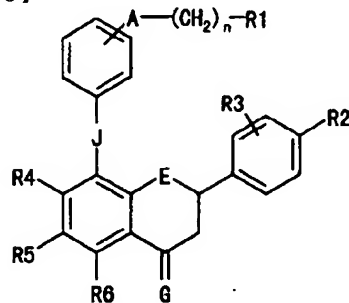
【0006】このような状況下に、エストロゲン作用薬又は拮抗薬に関する研究が進められている。例えば、特開平9-301915号公報にはエストロゲン作用薬として、下記一般式

【化9】



で示される化合物が、エストロゲンレセプターへの親和性及びその活性を有していることを開示している。また、特開平10-25263号公報には、下記一般式

【化10】



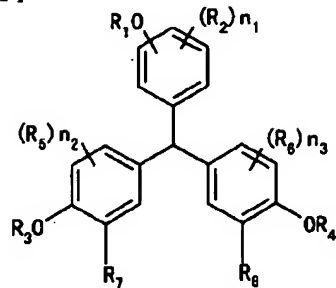
で示される化合物が、骨では作用薬として働き、子宮、乳腺では拮抗薬として働くことを開示している。また、

(4)

特開2001-122855

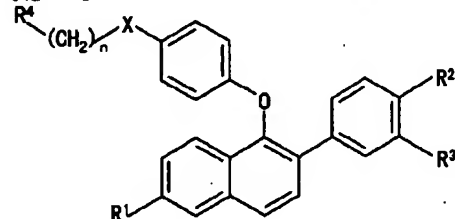
5

特開平11-71332号公報には、下記一般式
【化11】



で表されるトリフェニルメタン化合物が、エストロゲンレセプター α を、選択的に阻害することを開示している。更に、特開平10-231292号公報では、下記一般式

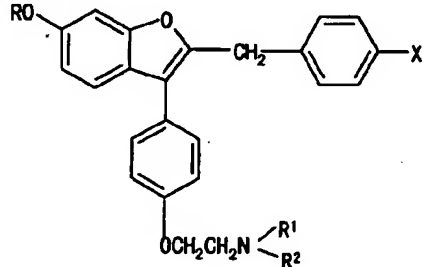
【化12】



で表される化合物が、選択的なエストロゲンレセプターモジュレーターとして有用であることを開示している。ところが、これらの先行文献には、本願発明のごときインドール化合物が、エストロゲンレセプター β に対して選択的に作用するという開示がないばかりか、それらを示唆する記載も全く見ることができない。

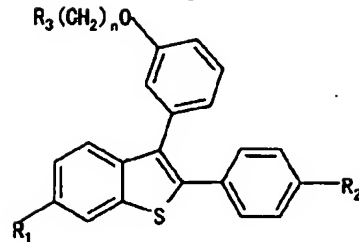
【0007】一方、本願化合物と構造的に類似し、かつ骨粗鬆症治療薬としての効果を有する化合物としては、特開平8-231394号公報に下記一般式

【化13】



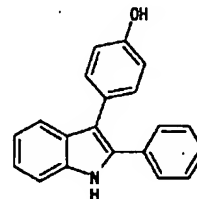
で表されるベンゾフラン化合物が開示され、また特開平10-130260号公報には下記一般式
【化14】

6



10 で表されるベンゾチオフェン化合物が開示されている。ところが、これらの化合物は本願発明の特徴であるインドール構造とは基本骨格が異なり、ましてや本願のごときインドール骨格の3位に置換するフェニル基上の4位に必ず水酸基を有するという特徴を有さない。また、本願と最も構造的に類似する下記化合物がArch. Pharm. (Weinheim) 320, 407-417(1987)に開示されている。
【化15】

20



この文献には、これらの化合物がin vitroにおいて、エストロゲンレセプターに対して親和性を有したとしているが、in vivoにおいては活性を示さなかったことも併せて開示している。勿論この文献には、本願のごとき β レセプターの方に特異的に作用することによって、副作用として懸念される子宮出血、子宮癌のない骨粗鬆症として有用であるとの記載はないばかりか、それを示唆するデータの開示も全くない。

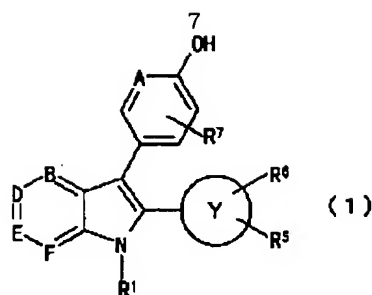
【0008】このように、エストロゲンレセプターに作用することにより、骨粗鬆症治療薬として種々の化合物の開発が進められているが、活性的又は副作用の軽減ということでは、未だ満足できるものはなかった。従って、より効果・活性があり、且つ副作用のない優れた骨粗鬆症治療薬の開発が強く望まれていた。

【0009】

40 【課題を解決するための手段】本発明は上記課題に鑑み、子宮出血、子宮癌等の副作用のない有用な骨粗鬆症治療薬を探索すべく鋭意検討を行った。その結果、下記一般式(1)で示されるインドール化合物がエストロゲンレセプター β に対して選択的に作用することにより、有用な骨粗鬆症治療薬となることを見出し、本発明を完成するに至った。より詳しくは、下記(1)～(10)に示す通りである。

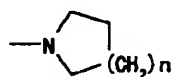
【0010】(1)一般式(1)

【化16】



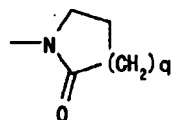
〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基又は $-(CH_2)_m-R^2$ (ここで、 R^2 は水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基又は $-NR^3R^4-$ (ここで、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、若しくは隣接する窒素原子と一緒にあって

【化17】



(ここで、 n は1乃至3の整数である) であり、 m は1乃至5の整数である) であり； R^5 及び R^6 は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルコシカルボニル基であり； R^7 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり；環 Y はアリール基、ヘテロアリール基又は

【化18】



(ここで、 q は1乃至2の整数である) であり； A は $=N-$ 又は $=CR^8-$ (ここで、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基である) であり； B は $=N-$ 、

【化19】



又は $=CR^9-$ (ここで、 R^9 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である) であり； D は $=N-$ 、

【化20】



$=CR^{10}-$ (ここで、 R^{10} は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級

(5)

特開2001-122855

8

アルコシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である) であり； E は $=N-$ 、

【化21】



又は $=CR^{11}-$ (ここで、 R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である) であり； F は $=N-$ 、

【化22】



$=CR^{12}-$ (ここで、 R^{12} は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アシルアミノ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である) である。但し、 Y がアリール基であり、かつ R^1 が水素原子または低級アルキル基の場合は、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は同時に水素原子ではない) により示されるインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

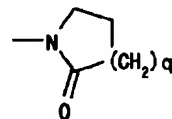
【0011】(2) Y がアリール基である (1) 記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

【0012】(3) Y におけるアリール基がフェニル基である (2) 記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

30 【0013】(4) R^8 がフッ素原子である (3) 記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

【0014】(5) Y がヘテロアリール基又は

【化23】



(式中、 q は前記と同じである) である (1) 記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

40 【0015】(6) Y がピリジル基、ピリジル-N-オキサイド基、ピリジニル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、2-ピリリドン-1-イル基又は2-ピベリドン-1-イル基である (5) 記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩。

【0016】(7) (1) 乃至 (6) 記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

50

【0017】(8)(1)乃至(6)記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなるエストロゲンレセプター作用薬。

【0018】(9)(1)乃至(6)記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなるエストロゲンレセプター β 作用薬。

【0019】(10)(1)乃至(6)記載のインドール化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる骨粗鬆症治療薬。

【0020】本明細書において使用する各置換基の定義は次の通りである。「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子等である。 R^5 及び R^6 において好ましくは塩素原子であり、 R^7 及び R^8 において好ましくはフッ素原子であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において好ましくは塩素原子、臭素原子又はフッ素原子である。

【0021】「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝してもよいアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基又はヘキシル基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝してもよいアルキル基である。特に好ましくはメチル基又はエチル基である。 R^1 において好ましくはメチル基又はエチル基であり、 R^3 及び R^4 において好ましくはメチル基又はエチル基であり、 R^5 及び R^6 において好ましくはメチル基又はエチル基であり、 R^7 及び R^8 において好ましくはメチル基であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において好ましくはメチル基である。

【0022】「低級アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基である。特に好ましくはメトキシ基又はエトキシ基である。 R^2 において好ましくはメトキシ基であり、 R^5 及び R^6 において好ましくはメトキシ基であり、 R^7 及び R^8 において好ましくはメトキシ基であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において好ましくはメトキシ基である。

【0023】「低級アルコキシアルキル基」とは、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシブチル基、ブトキシメチル基、ブトキシエチル基、ブトキシブチル基等である。好ましくはメトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシブチル基である。 R^5 及び R^6

6において好ましくは、メトキシメチル基である。

【0024】「低級アルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基等のアルキル部が炭素数1乃至5個であるアルコキシカルボニル基を表す。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基である。 R^2 において好ましくはメトキシカルボニル基であり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において好ましくはメトキシカルボニル基である。

【0025】「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、イソブチルスルホニルアミノ基又はtert-ブチルスルホニルアミノ基等のアルキル部が炭素数1乃至4個であるアルキルスルホニルアミノ基を表す。好ましくはメチルスルホニルアミノ基等である。 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において好ましくはメチルスルホニルアミノ基である。

【0026】「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等であり、好ましくはフェニル基である。 Y として好ましくはフェニル基である。

【0027】「ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1乃至3個の複素原子を含む5乃至6員の芳香族複素環、飽和複素環、飽和複素環又はこれらの複素環とベンゼン環が縮合した縮合複素環を意味し、具体的には、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-4-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、イソオキサゾール-3-イル基、イソオキサゾール-4-イル基、イソオキサゾール-5-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ベンゾチオフェン-2-イル基、ベンゾチオフェン-3-イル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾフラン-3-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、ベンゾイミダゾール-1-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、キノリン-2-

イル基、キノリン-3-イル基、キノリン-4-イル基、イソキノリン-1-イル基、イソキノリン-3-イル基、イソキノリン-4-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-基等である。Yにおいて好ましくはチオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、イミダゾール-5-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-4-イル基、ピラゾール-5-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、イソオキサゾール-3-イル基、イソオキサゾール-4-イル基、イソオキサゾール-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-5-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基である。

【0028】「低級アルキルアミノカルボニル基」とは、炭素数1乃至5個のアルキル基で一又は二置換されたアミノカルボニル基を表し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基等であり、好ましくはメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基又はジエチルアミノカルボニル基であり、特に好ましくはジメチルアミノカルボニル基である。R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²において好ましくは、ジメチルアミノカルボニル基である。

【0029】「アシルアミノ基」とは、炭素数2乃至5個のアシルアミノ基を表し、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基又はヒバロイルアミノ基等のアルカノイルアミノ基であり、好ましくはアセチルアミノ基である。R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²において好ましくは、アセチルアミノ基である。

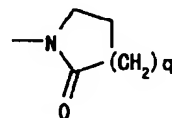
【0030】「プロドラック」とは、薬物分子を化学的に修飾した誘導体でそれ自体は生理活性を示さず、投与後体内で、もとの薬物分子に還元薬効を示すものをいう。

【0031】「製薬上許容される塩」とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の各種無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩又はアスコルビン酸塩等の各種有

機酸付加塩；アスパラギン酸塩、又はグルタミン酸塩等の各種アミノ酸との塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。また、場合によっては含水物、水和物あるいは溶媒和物であってもよい。

【0032】次に各種置換基についてより詳しく述べると以下の通りである。R¹において好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基又はヒドロキシエチル基である。環Yにおけるアリール基として好ましくは、フェニル基である。その置換基としてのR⁵及びR⁶において好ましくは、水素原子；メチル基、エチル基等の低級アルキル基；メトキシ基等の低級アルコキシ基；メトキシメチル基等の低級アルコキシアルキル基；塩素原子等のハロゲン原子；又は水酸基である。環Yにおけるヘテロアリール基として好ましくは、チオフェン-2-イル基、フラン-2-イル基、イミダゾール-2-イル基、ピラゾール-3-イル基、チアゾール-2-イル基、オキサゾール-2-イル基、イソオキサゾール-5-イル基、ピリジル-N-オキサイド基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基である。その置換基としてのR⁵及びR⁶において好ましくは、水素原子；又はメチル基等の低級アルキル基である。環Yにおける

【化24】



(式中、qは前記の通りである)として好ましくは、ピロリドン-1-イル基である。R⁷において好ましくは、水素原子又はフッ素原子であり、フェニル基のフッ素原子の置換位置としては2位又は3位が好ましい。Aにおいて好ましくは=CR⁸-であり、ここでR⁸において好ましくは水素原子又はフッ素原子である。Bにおいて好ましくは、=CR⁹-であり、ここでR⁹において好ましくは水素原子；水酸基；又はメトキシ基等の低級アルコキシ基である。Dにおいて好ましくは、=CR¹⁰-であり、ここでR¹⁰において好ましくは水素原子；塩素原子、フッ素原子、臭素原子等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基等の低級アルコキシ基；メチル基等の低級アルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；アセチルアミノ基等のアシルアミノ基；ジメチルアミノカルボニル基等のアルキルアミノカルボニル基；又はメチルスルホニルアミノ基等の低級アルキルスルホニルアミノ基である。Eにおいて好ましくは、=CR¹¹-であり、ここでR¹¹において好ましくは水素原子；塩素原子等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基等の低級アルコキシ基である。Fにおいて好ましくは、=CR

13

12-、=N-又は

【化25】



あり、ここでR¹²において好ましくは水素原子；水酸基；メチル基等の低級アルキル基；又はメトキシ基等の低級アルコキシ基である。

【0033】ここで本発明化合物は、場合によっては水和物又は溶媒和物であってもよく、またそのプロドラッグ化合物及び代謝物についても包含されるものである。

【0034】本発明を骨粗鬆症等の治療薬として用いる場合、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果等により異なるが、通常成人一人当たり、1回に10mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。本発明化合物は、経口投与のための個体組成物及び液体組成物、若しくは非経口投与のための注射剤等の製剤とする

14

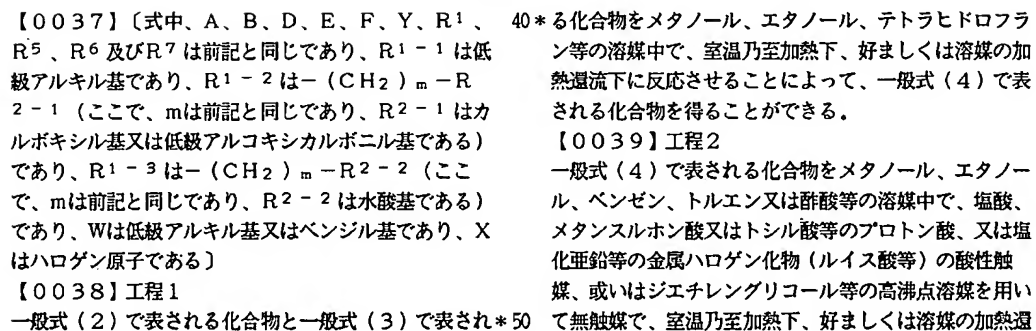
ために適当な希釈剤、分散剤、吸着剤、溶解剤等を混合することができる。また、本発明化合物はヒトはもちろんのこと、ヒト以外の動物、特に哺乳類の治療及び予防にも用いることができる。

【0035】

【発明の実施の形態】次に、化合物(1)で表わされるインドール化合物の製造方法の一例を説明するが、本発明の製造方法はこれに限定されるものではない。また、後述の反応を行う際に、当該部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせで行えばよい。

【0036】製造方法1

【化26】



一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表され*50

【0039】工程2
一般式(4)で表される化合物をメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン又は酢酸等の溶媒中で、塩酸、メタンスルホン酸又はトシル酸等のプロトン酸、又は塩化亜鉛等の金属ハロゲン化物(ルイス酸等)の酸性触媒、或いはジエチレングリコール等の高沸点溶媒を用いて無触媒で、室温乃至加熱下、好ましくは溶媒の加熱還

流下に反応させることによって一般式(5)で表される化合物を得ることができる。

【0040】工程1'

また化合物(5)の製造においては、上記のように必ずしも化合物(4)を単離する必要はない。即ち、一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物をエタノール又はメタノール等の溶媒中、硫酸、塩酸、蟻酸、トシル酸又はメタンスルホン酸等の酸性触媒を予め加えて、処理しても一般式(5)で表される化合物を得ることができる。

【0041】工程3

一般式(5)で表される化合物を塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル又は酢酸等の溶媒中、アルゴン雰囲気下、-70℃乃至室温下で三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン、四塩化ケイ素、塩化アルミニウム、ビスイソプロピルチオ臭化ホウ素、48%臭化水素酸又は25%臭化水素酸-酢酸等の試薬を用いるか；或いは水素雰囲気下にパラジウム炭素、水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素添加反応を用いるか、置換基Wの脱保護反応を行うことにより一般式(1)で表される本発明化合物を得ることができる。尚、Wがベンジル基の場合は、工程2の閉環時に用いる塩酸/酢酸という条件下で同時に脱保護反応を行うことができる。

【0042】工程4(R¹が低級アルキル基の場合)

一般式(5)で表される化合物をN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン又はエタノール等の溶媒中、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸カリウム又は炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、一般式(6)で表されるハロゲン化合物を氷冷乃至加熱下に反応させることによって一般式(7)で表される化合物を得ることができる。

【0043】工程3-2

工程3と同様の方法で化合物(7)から目的化合物の一つである化合物(1-2)を得ることができる。

【0044】工程5(R¹が-(CH₂)_m-R²(ここでR²がカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基の場合)の場合)

一般式(5)で表される化合物をN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン又はエタノール等の溶媒中、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシド等の塩基の存在下、一般式(8)で表されるハロゲン化合物を氷冷

乃至加熱下に反応させることによって一般式(9)で表される化合物を得ることができる。

【0045】工程3-3

工程3と同様の方法で化合物(9)から目的化合物の一つである化合物(1-3)を得ることができる。

【0046】工程6(R¹が-(CH₂)_m-R²(ここでR²が水酸基の場合)の場合)

一般式(9)で表される化合物をエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン、ジイソブチルアルミニウムハイドライド若しくは水素化ホウ素リチウム-塩化アルミニウム等の水素化金属誘導体を用いて、氷冷乃至加熱下に反応させることによって、一般式(10)で表される化合物を得ることができる。

【0047】工程3-4

工程3と同様の方法で化合物(10)から目的化合物の一つである化合物(1-4)を得ることができる。

【0048】工程7

目的化合物の一つである化合物(1-4)は、化合物(1-3)をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又は水等或いはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又はアンモニウム等の塩基を用い、室温乃至加熱下に、エステル加水分解を行い、引続き工程6と同様の方法で反応させることによって製造することができる。

【0049】工程8

一般式(5)で表される化合物を塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化溶媒又は酢酸中、m-クロロ過安息香酸、過酢酸又は過酸化水素水等の酸化剤を、氷冷乃至室温下に反応させることによって一般式(11)で表される化合物を得ることができる。

【0050】工程3-5

工程3と同様の方法で化合物(11)から目的化合物の一つである化合物(1-5)を得ることができる。

【0051】工程9

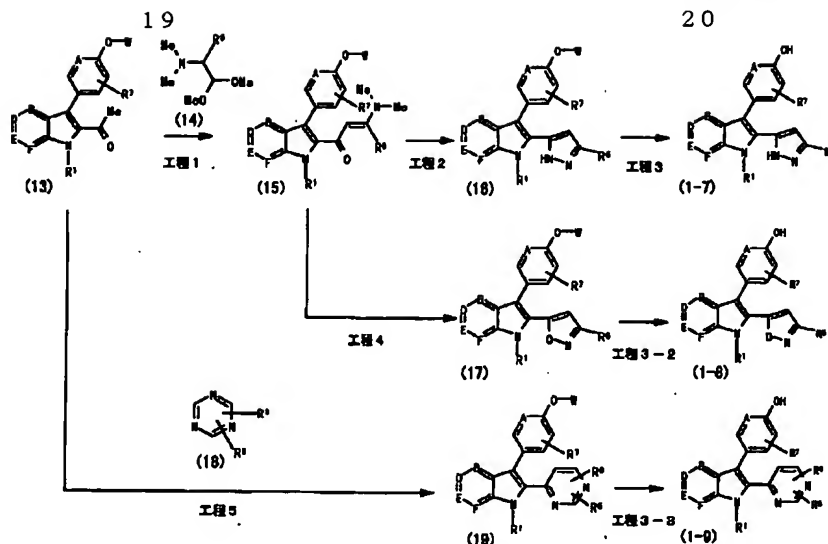
一般式(5)において環Yがピリジンである場合も、工程8と同様な方法により化合物(12)を得ることができる。

【0052】工程3-6

工程3と同様の方法で化合物(12)から目的化合物の一つである化合物(1-6)を得ることができる。

【0053】製造方法2

【化27】



【0054】(式中、A、B、D、E、F、R¹、R⁵、R⁶、R⁷及びWは前記と同じである)

【0055】工程1

シンセティック コミュニケーション (Synthetic communications) 22(3)、421(1992)により得られた化合物(13)をメタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン等の溶媒中で、一般式(14)で表されるN、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール又はN、N-ジメチルアセトアミドジメチルセタール等のアセタール化合物を用い、室温乃至加熱下、好ましくは無溶媒の加熱還流下に反応させることによって、一般式(15)で表される化合物を得ることができる。

【0056】工程2

一般式(15)で表される化合物をメタノール、エタノール、ベンゼン又はトルエン等の溶媒中で、ヒドラジン・一水和物と反応させることにより、一般式(16)で表される化合物を得ることができる。

【0057】工程3

製造方法1の工程3と同様にして、化合物(16)のWを脱保護することにより、目的化合物の一つである一般式(1-7)で表される化合物を得ることができる。 *

*【0058】工程4

20 一般式(15)で表される化合物をメタノール、エタノール、ベンゼン又はトルエン等の溶媒中で、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより一般式、(17)で表される化合物を得ることができる。

【0059】工程3-2

工程3と同様の方法で化合物(17)から目的化合物の一つである化合物(1-8)を得ることができる。

【0060】工程5

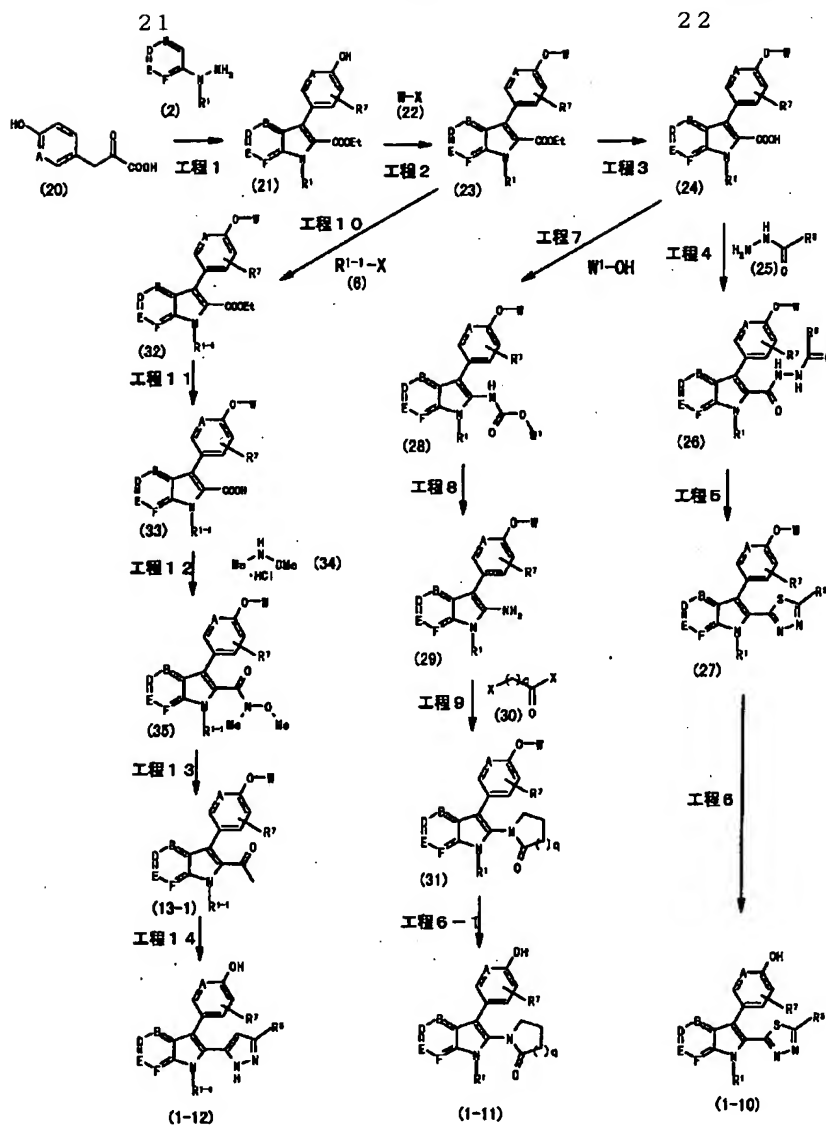
30 一般式(13)で表される化合物を1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はトルエン等の溶媒中で、ピロリジン又はピペリジン等の塩基の存在下、一般式(18)で表される1, 3, 5-トリアジン化合物と室温乃至加熱下、好ましくは加熱還流下に反応させることにより、一般式(19)で表される化合物を得ることができる。

【0061】工程3-3

工程3と同様の方法で化合物(19)から目的化合物の一つである化合物(1-9)を得ることができる。

【0062】製造方法3

【化28】



【0063】(式中、A、B、D、E、F、R¹、R¹⁻¹、R⁵、R⁷、W、X及びqは前記と同じであり、W¹は低級アルキル基またはベンジル基である)

【0064】工程1

製造方法1の工程1'と同様の方法により化合物(20)と化合物(2)を用いて一般式(21)で表される化合物を合成することができる。

【0065】工程2

一般式(21)で表される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等又はこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム-

tert-ブトキシド又はアンモニニア等の塩基を用い、室温乃至加熱下に、一般式(22)で表されるハロゲン化アルキル化合物と反応させるか、或いは一般式(21)で表される化合物をメタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンとジアゾカルボキシジエチル又はジアゾカルボキシジイソプロピルを用いて反応させることにより、一般式(23)で表される化合物を得ることができる。

【0066】工程3

一般式(23)で表される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン又は水等或いはこれらの

混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又はアンモンニア等の塩基を用い、室温乃至加熱下に、エステル加水分解を行うことにより、一般式(24)で表される化合物を得ることができる。

【0067】工程4

一般式(24)で表される化合物を塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はピリジン等の溶媒中、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物及びトリエチルアミン又はピリジン等の塩基の存在下、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC・HCl)、ジソプロピルカルボジイミド又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用い、室温乃至加熱下で、一般式(25)で表される化合物を反応させることにより一般式(26)で表される化合物を得ることができる。

【0068】工程5

一般式(26)で表される化合物を1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン又はピリジン等の溶媒中、ローソン試薬、五硫化二リン等を用い、室温乃至加熱下に、好ましくは加熱下に反応させることにより一般式(27)で表される化合物を得ることができる。

【0069】工程6

製造方法1の工程3と同様の方法で化合物(27)のWを脱保護することによって、目的化合物の一つである化合物(1-10)を得ることができる。

【0070】工程7

一般式(24)で表される化合物をトルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、トリエチルアミン又はピリジン等の塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)を用いて、W'-OHで表されるアルコール(例えば、メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール又はベンジルアルコール等)と反応させることにより、一般式(28)で表される化合物を得ることができる。

【0071】工程8

一般式(28)で表される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル又は水等或いはこれらの混合溶媒中、水素雰囲気下にパラジウム炭素、水酸化パラジウム又はラネーニッケル等の触媒を用いて、接触還元を行うことにより、一般式(29)で表される化合物を得ることができる。

【0072】工程9

一般式(29)で表される化合物をN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はテトラ

ヒドロフラン等の溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等の塩基の存在下、室温乃至加熱下で、一般式(30)で表される化合物と反応させることにより、一般式(31)で表される化合物を得ることができる。

【0073】工程6-1

工程6と同様の方法で化合物(31)から目的化合物の一つである化合物(1-11)を得ることができる。

【0074】工程10

製造方法1の工程4と同様にして、一般式(32)で表される化合物を製造することができる。即ち、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン又はエタノール等の溶媒中、金属ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシド等の塩基存在下、一般式(6)で表されるハロゲン化アルキル化合物を、氷冷乃至加熱下に反応させることにより一般式(32)で表される化合物を得ることができる。

【0075】工程11

工程3と同様の方法で一般式(32)で表される化合物をエステル加水分解することにより、一般式(33)で表される化合物を得ることができる。

【0076】工程12

工程4と同様にして、一般式(33)で表される化合物に、化合物(34)を反応させることにより一般式(35)で表される化合物を得ることができる。

【0077】工程13

一般式(35)で表される化合物を無水ジエチルエーテル、無水テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルゴン雰囲気下、メチルマグネシウムブロマイド又はメチルリチウム等のメチル化剤の存在下、氷冷乃至室温下に反応させることにより、一般式(13-1)で表される化合物を得ることができる。

【0078】工程14

一般式(13-1)で表される化合物を、製造方法2の工程1乃至3と同様の方法に付することによって、目的化合物の一つである一般式(1-12)で表される化合物を得ることができる。

【0079】

40 【実施例】実施例1

2-フルオロ-4-(2-フェニル-1H-インドール-3-イル)フェノール

a) N-[2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-1-フェニル-エチリデン]-N'-フェニルヒドラジン

2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-1-フェニル-エタノン(450mg)をエタノール(20ml)に溶解し、フェニルヒドラジン・塩酸塩(203mg)を加えた。アルゴン雰囲気下に12時間加熱還流した。室温に戻した後、反応溶媒を減圧濃縮

50

し、残渣にトルエンを加え再び減圧濃縮することにより、標題化合物(576mg)を得た。

【0080】b) 3-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-インドール 実施例1のa)で得られたN-[2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-1-フェニル-エチリデン]-N'-フェニルヒドラジン(3ml)を加え、室温で10分間攪拌した後、3時間加熱還流した。室温に戻した後、反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で処理することにより、表題化合物(391mg)を油状物として得た。

【0081】c) 2-フルオロ-4-(2-フェニル-1H-インドール-3-イル)フェノール 実施例1のb)で得られた3-(3-フルオロ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-フェニル-1H-インドール(391mg)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶解し、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素(190mg)を用い15.5時間水素添加反応を行った。触媒を濾過し、濾過物をテトラヒドロフラン及びクロロホルムを用いて順次洗浄した後、減圧濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で処理することにより、表題化合物(128mg)を結晶性固体として得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

6.90-7.05(4H, m), 7.15(1H, dd, J=7.8, 7.2Hz), 7.25-7.50(7H, m), 9.80(1H, s), 11.49(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 304

【0082】実施例1-2

4-[2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-エチリデン]-N'-フェニルヒドラジン

2-(4-メトキシフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-エタノン(800mg)とフェニルヒドラジン・塩酸塩(510mg)をエタノール(15ml)に懸濁させ、48時間加熱還流させた。室温に戻した後、反応溶媒を減圧濃縮し残渣にトルエンを加え、再び減圧濃縮することにより、標題化合物(1.1g)を得た。

【0083】b) 3-(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール

実施例1-2のa)で得られたN-[2-(4-メトキシフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-エチリデン]-N'-フェニルヒドラジンを1N塩酸/酢酸(8ml)に懸濁し、3.5時間加熱還流した。室温に戻した後、反応液中に水を加え、炭酸カリウムを用いてアルカリ性にし、酢酸エチルと飽和食塩水を加え抽出した。

有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=96:4)で処理することにより、表題化合物(395mg)を結晶性固体として得た。

【0084】c) 4-[2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

実施例1-2のc)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール(150mg)を塩化メチレン(15ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、-50℃に冷却した。これに三臭化ホウ素(1.0mol/l)の塩化メチレン溶液(1.5ml)を加え、室温に戻し2時間反応させた。更に氷冷下に水を加え1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2)で処理し、クロロホルムとメタノールから再結晶することにより、表題化合物(35mg)を得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

6.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.00-7.05(1H, m), 7.14(1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.25(2H, m), 7.35-7.45(3H, m), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 8.46(1H, d, J=3.6Hz), 8.64(1H, d, J=2.1Hz), 9.43(1H, s), 11.58(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 287

【0085】実施例1-3

4-[1-エチル-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) 1-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール

実施例1-2のb)と同様にして得られた3-(4-メトキシフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール(150mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.5ml)に溶解し、室温攪拌下に水素化ナトリウム(22mg)を加えた。室温で1時間反応させた後、エチルプロマイド(45μl)を加え、3時間反応させた。反応混合物に酢酸エチルと飽和食塩水を加え抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2)で処理することにより、表題化合物(127mg)を結晶性固体として得た。

【0086】b) 4-[1-エチル-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール 実施例1-3のa)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1-エチル-2-(2-ピリジン-3-イル)-1H-インドール(127mg)を塩化メチレン(3ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、0℃に冷却した。こ

れに三臭化ホウ素 (1.0 mol/l) の塩化メチレン溶液 (1.1 ml) を加え、室温に戻し 18.5 時間反応させた。反応混合物中に水及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で処理することにより、表題化合物 (98 mg) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 6.69 (2H, d, J=8.5Hz), 7.01 (2H, d, J=8.5Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.50 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 7.55-7.60 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=3.3Hz), 9.32 (1H, s)

FAB(+)MS (低分解能, m/z) 315

【0087】実施例 1-4

4-[5-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-ピリジン-3-エチリデン]-N'-フェニルヒドラジン 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノン (1.0 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、4-クロロフェニルヒドラジン・塩酸塩 (600 mg) を加えた。アルゴン雰囲気下、90℃で 24 時間反応させた。室温に戻した後、減圧濃縮することにより標題化合物 (1.18 g) を得た。

【0088】b) 4-[5-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

実施例 1-4 の a) で得られた N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-ピリジン-3-エチリデン]-N'-フェニルヒドラジンに 1N 塩酸/酢酸 (10 ml) を加え、125℃で 3 時間反応させた。室温に戻した後、水 (10 ml) を加え炭酸水素ナトリウム末で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 14:1) で処理し、酢酸エチルとヘキサンより再結晶することにより、表題化合物 (269 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

3.07 (3H, s), 6.80 (2H, d, J=6.4Hz), 7.07 (2H, d, J=6.4Hz), 7.09 (1H, d, J=0.7Hz), 7.20 (1H, dd, J=6.9, 2.2Hz), 7.22 (1H, d, J=0.7Hz), 7.44 (1H, d, J=6.5Hz), 7.61 (1H, d, J=1.4Hz), 9.43 (1H, s), 11.78 (1H, s)

FAB(+)MS (低分解能, m/z) 323

【0089】実施例 1-5

2-フルオロ-4-(2-フェニル-1H-ピロロ

[2, 3-b]ピリジン-3-イル]フェノール

a) N-[2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-1-フェニル-エチリデン]-N'-(ピリジン-2-イル)ヒドラジン

2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-1-フェニル-エタノン (450 mg) と 2-ピリジルヒドラジン (153 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、そこへ酢酸 (3 滴) を加えアルゴン雰囲気下に 100℃で 18 時間反応させた。室温に戻した後、反応溶媒を減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、再度減圧濃縮することにより、標題化合物 (576 mg) を得た。

【0090】b) 3-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン

実施例 1-5 の a) で得られた N-[2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-1-フェニル-エチリデン]-N'-(ピリジン-2-イル)ヒドラジンに ジエチレングリコール (3 ml) を加え、アルゴン雰囲気下に 225℃で 10.5 時間反応させた。室温に戻した後、固化した中に水及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣に加熱したメタノールを加えた。不溶物を濾過後、減圧乾燥することにより、表題化合物 (260 mg) を得た。

【0091】c) 2-フルオロ-4-(2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-3-イル)フェノール

実施例 1-5 の b) で得られた 3-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン (180 mg) を酢酸 (3 ml) に溶解し、室温攪拌下、25% 臭化水素酸/酢酸 (2 ml) を加えた。引続き、室温で 3 時間反応させた。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、更に炭酸水素ナトリウム末を用いて中和した。これを酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルとヘキサンより再結晶することにより、表題化合物 (100 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

6.95-7.15 (4H, m), 7.30-7.55 (3H, m), 7.86 (2H, d, J=6.6Hz), 8.26 (1H, d, J=1.8Hz), 8.28 (1H, d, J=1.2Hz), 9.85 (1H, s), 12.09 (1H, s)

FAB(+)MS (低分解能, m/z) 305

【0092】実施例 1-6

4-[1-(2-ヒドロキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) [3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フェニル-1H-インドール-1-イル]酢酸メチルエステル

実施例 1 と同様にして得られた 3-(4-ベンジルオキ

シフェニル)-2-フェニル-1H-インドール(700mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、氷冷攪拌下に水素化ナトリウム(80mg)を加え、室温に戻し15分間攪拌した。室温下、反応混合物にブロモ酢酸メチルエステル(0.2ml)を加えた。3.5時間反応させた後、酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で処理することにより、表題化合物(650mg)を非結晶性物質として得た。

【0093】b) [3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1H-インドール-1-イル]酢酸メチルエステル

実施例1-6のa)で得られた[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-フェニル-1H-インドール-1-イル]酢酸メチルエステル(640mg)をテトラヒドロフラン(20ml)とメタノール(10ml)に溶解し、7.5%パラジウム炭素(65mg)を加えた。水素雰囲気下、18時間水素添加反応を行った。触媒を濾去後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で処理することにより、表題化合物(280mg)を得た。

【0094】c) 4-[1-(2-ヒドロキシエチル)-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]フェノール

実施例1-6のb)で得られた3-[4-(ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1H-インドール-1-イル]酢酸メチルエステル(180mg)をメタノール(2ml)に溶解し、室温攪拌下に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.92ml)を加えた。反応混合物を50℃で1.5時間反応させた。室温に戻した後、水を加えジエチルエーテルで洗浄し、水層を1N塩酸で処理し、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をアルゴン雰囲気下に無水テトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、室温攪拌下、ジボラン(1M)のテトラヒドロフラン溶液(2ml)を滴下し、室温で3時間反応させた。水と酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で処理した。これをクロロホルムより結晶化することにより、表題化合物(42mg)を得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

3.50-3.60(2H, m), 4.05-4.15(2H, m), 4.10(1H, t, J=6.5Hz), 6.66(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(2H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, t, J=7.5Hz), 7.21(1H, t, J=7.5Hz), 7.35-7.45(5H, m), 7.56

(1H, d, J=9.0Hz), 9.23(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 330

【0095】実施例1-7

4-[2-(3-メチル-1-オキシビリジン-2-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) 2-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-3-メチルビリジン-N-オキサイド

実施例1-2と同様にして得られた3-(4-メトキシフェニル)-2-(3-メチルビリジン-2-イル)-1H-インドール(306mg)を塩化メチレン(10ml)に溶解した。氷冷攪拌下にm-クロロ過安息香酸(70%; 295mg)を少しずつ加え、0℃で1時間反応させた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。更に炭酸水素ナトリウム末を加えて攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:7)で処理することにより、表題化合物(150mg)を得た。

【0096】b) 4-[2-(3-メチル-1-オキシビリジン-2-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

実施例1-7のa)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-2-(3-メチルビリジン-N-オキサイド-2-イル)-1H-インドール(139mg)を無水塩化メチレン(5ml)に溶解した。アルゴン雰囲気下、-78℃に冷却し三臭化ホウ素(1mol/l)の塩化メチレン溶液(1.3ml)を加え10分間攪拌した後、室温に戻し1時間反応させた。反応混合物に氷を加え、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、水を加え析出物を濾過することにより、表題化合物(80mg)を得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

1.74(3H, s), 6.72(2H, d, J=8.7Hz), 7.05-7.10(3H, m), 7.35-7.45(2H, m), 7.68(1H, d, J=7.8Hz), 8.30(1H, d, J=6.3Hz),

9.33(1H, s), 11.42(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 317

【0097】実施例1-8

4-[2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) 3-(4-メトキシフェニル)-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-2-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-エタノン(730mg)とフェニルヒドラジン・塩酸塩(504mg)をエタノール(20ml)に懸濁し、メタンスルホン酸(0.

31

67ml)を加えた。80℃で20時間反応させ、室温に戻した後、反応溶媒を減圧濃縮した。残査に飽和炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）で処理することにより、表題化合物（593mg）を結晶性固体として得た。

【0098】b) 4-[2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

実施例1-8のb)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール(300mg)を48%臭化水素酸(1.5ml)と25%臭化水素酸-酢酸(1.5ml)に懸濁し、150℃で1.5時間反応させた。室温に戻した後、反応混合物に氷水(20ml)を加え、

32

4N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、引続き飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、アルカリ性にした。析出結晶を濾過後、塩化メチレンで洗い乾燥することにより、表題化合物(192mg)を得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

3.39(3H, s), 6.43(1H, d, J=1.9Hz), 6.78(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.08(1H, t, J=5.9Hz), 7.20(1H, t, J=7.1Hz), 7.43(1H, d, J=8.1Hz), 7.51(1H, d, J=1.9Hz), 7.63(1H, d, J=7.9Hz), 9.40(1H, s), 11.49(1H, s)

FAB(+)MS (低分解能, m/z) 290

【0099】実施例1-9～1-92

実施例1乃至1-8と同様の方法により実施例1-9～1-92を得た。得られた化合物を表1乃至8に示した。

【0100】

【表1】

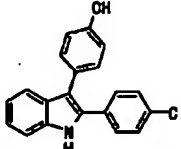
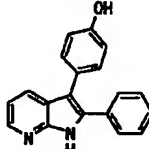
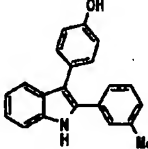
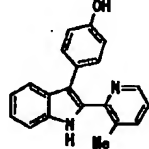
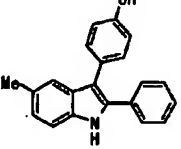
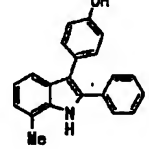
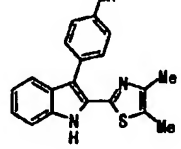
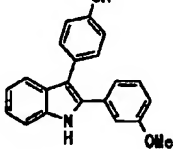
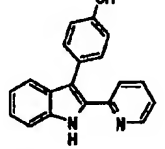
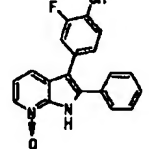
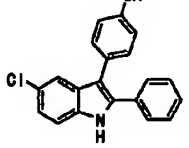
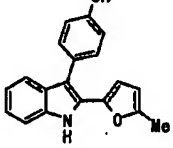
33

34

実施例	構造式	実施例	構造式
1		1-2	
1-3		1-4	
1-5		1-6	
1-7		1-8	
1-9		1-10	
1-11		1-12	

【0101】

* 40 * 【表2】

実施例	構造式	実施例	構造式
1-13		1-14	
1-15		1-16	
1-17		1-18	
1-19		1-20	
1-21		1-22	
1-23		1-24	

37

38

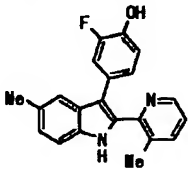
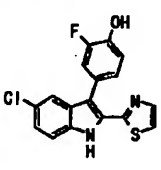
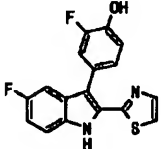
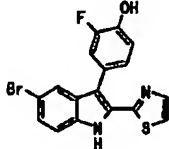
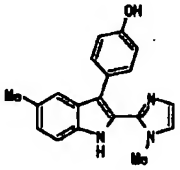
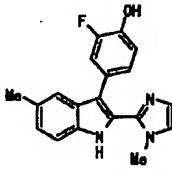
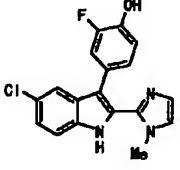
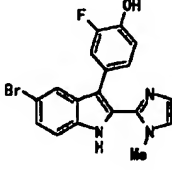
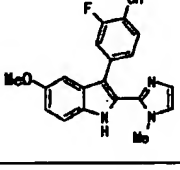
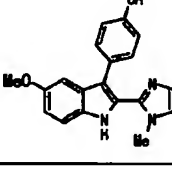
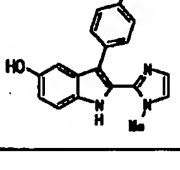
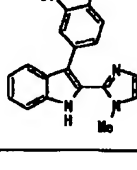
実施例	構造式	実施例	構造式
1-25		1-26	
1-27		1-28	
1-29		1-30	
1-31		1-32	
1-33		1-34	
1-35		1-36	

【0103】

* 40 * 【表4】

実施例	構造式	実施例	構造式
1-37		1-38	
1-39		1-40	
1-41		1-42	
1-43		1-44	
1-45		1-46	
1-47		1-48	

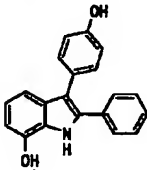
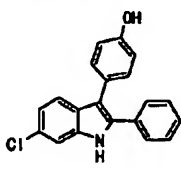
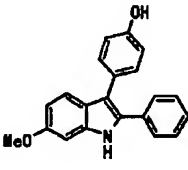
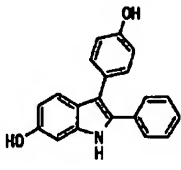
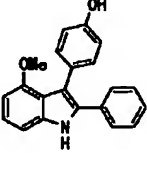
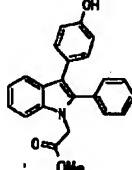
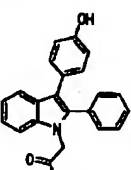
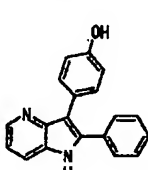
実施例	構造式	実施例	構造式
1-49		1-50	
1-51		1-52	
1-53		1-54	
1-55		1-56	
1-57		1-58	
1-59		1-60	

実施例	構造式	実施例	構造式
1-61		1-62	
1-63		1-64	
1-65		1-66	
1-67		1-68	
1-69		1-70	
1-71		1-72	

【0106】

* * 【表7】

実施例	構造式	実施例	構造式
1-73		1-74	
1-75		1-76	
1-77		1-78	
1-79		1-80	
1-81		1-82	
1-83		1-84	

実施例	構造式	実施例	構造式
1-85		1-86	
1-87		1-88	
1-89		1-90	
1-91		1-92	

【0108】実施例2

4-[5-クロロ-2-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール
a) 3-ジメチルアミノ-1-[5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]プロペン-1-オン

シンセティック コミュニケーション (Synthetic communications) 23 (3), 421 (1992) に準じて得られた1-[5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]エタノン(1.17g)をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(10.4ml)に懸濁し、130℃で40分間反応させた。室温に戻した後、反応混合物にトルエンとヘキサンを加え、析出物を濾過した。これをヘキサンで洗い、減圧乾燥することにより、標題化合物(894mg)を得た。

【0109】b) 5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-2-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール

実施例2のa)で得られた3-ジメチルアミノ-1-[5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-1H-*

30*インドール-2-イル]プロペン-1-オン(496mg)をエタノール(15ml)に懸濁し、ヒドラジン・一水和物(0.11ml)を室温攪拌下に加えた。反応混合物を90℃で2.5時間反応させた。室温に戻した後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣に50%ヘキサン/イソプロピルアルコールを加えて結晶を濾過することにより、標題化合物(396mg)を得た。

【0110】c) 4-[5-クロロ-2-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

40 実施例2のb)で得られた5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-2-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール(218mg)を48%臭化水素酸(2ml)と25%臭化水素酸/酢酸(2ml)に懸濁し、140℃で1時間反応させた。室温に戻した後、炭酸水素ナトリウムを用いて中和した。引続きクロロホルムで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=50:50)で処理することにより、標題化合物(152mg)を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

6.08(1H, brs), 6.82(2H, d, J=8.7Hz), 7.09(1H, d, J=8.7Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.69(1H, br-s), 9.44(1H, s), 11.53(1H, s), 13.02(1H, br-s)

FAB(+)MS (低分解能, m/z) 310

【0111】実施例2-2

4-[2-(イソオキサゾール-5-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) 2-(イソオキサゾール-5-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール

実施例2のa)と同様にして得られた3-ジメチルアミノ-1-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]プロペン-1-オン(350mg)をエタノール(7ml)に懸濁し、ヒドロキシルアミン・塩酸塩(94mg)を加え、90℃で3時間反応させた。室温に戻した後、反応溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=10:90)で処理することにより、標題化合物(298mg)を得た。

【0112】b) 4-[2-(イソオキサゾール-5-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

実施例2-2のa)で得られた2-(イソオキサゾール-5-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール(135mg)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、-42℃に冷却し三臭化ホウ素(1.0mol/l)の塩化メチレン溶液(1.4ml)を加え、室温に戻し3時間反応させた。反応混合物中に水及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。逡過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=10:90)で処理することにより、標題化合物(79mg)を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

6.40(1H, d, J=2.0Hz), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.07(1H, t, J=8.0Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.40-7.50(2H, m), 8.56(1H, d, J=2.0Hz), 9.58(1H, s), 11.94(1H, s)

FAB(+)MS (低分解能, m/z) 276

【0113】実施例2-3

4-[2-(ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) 3-(4-メトキシフェニル)-2-(ピリミジン-4-イル)-1H-インドール

シンセティック コミュニケーション (Synthetic communications) 23(3), 421(1992)に準じて

得られた1-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-エタノン(135mg)とピロリジン(0.22ml)を1, 4-ジオキサン(10ml)に溶解し、90℃で1時間反応させた。この反応混合物に1, 3, 5-トリアジン(41mg)を加え、更に90℃で19時間反応させた。室温に戻した後、反応溶媒を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30)で処理することにより、標題化合物(93mg)を結晶性固体として得た。

【0114】b) 4-[2-(ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

実施例2-3のa)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-2-(ピリミジン-4-イル)-1H-インドール(93mg)を48%臭化水素酸(2ml)と25%臭化水素酸/酢酸(2ml)に懸濁し、150℃で40分間反応させた。室温に戻した後、反応混合物に水を加え、炭酸水素ナトリウム末を用い、アルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。逡過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=70:30)で処理することにより、標題化合物(42mg)を得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

6.92(2H, d, J=8.5Hz), 7.03(1H, t, J=7.2Hz), 7.15-7.25(4H, m), 7.36(1H, d, J=8.1Hz), 7.53(1H, d, J=8.1Hz), 8.53(1H, d, J=5.5Hz), 9.62(1H, s), 11.86(1H, s)

FAB(+)MS (低分解能, m/z) 288

【0115】実施例2-4~2-6

実施例2乃至2-3と同様の方法により実施例2-4~2-6を得た。得られた化合物を表9に示した。

【0116】

【表9】

実施例	構造式	実施例	構造式
2		2-2	
2-3		2-4	
2-5		2-6	

【0117】実施例3

1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-ピロリジン-2-オン

a) 3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチルエステル

3-(4-ヒドロキシフェニル)ビルビン酸 (6.05 g) をエタノール (100 ml) に溶解し、濃硫酸 (1.0 ml) を加え4時間加熱還流した。室温に戻した後フェニルヒドラジン・塩酸塩 (5.20 g) を加え、90℃で18時間反応させた。反応溶媒を減圧濃縮し残査にトルエンを加え析出物をろ過することにより、標題化合物 (3.65 g) を得た。

【0118】b) 3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチルエステル

アルゴン雰囲気下、実施例3のa) で得られた3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチルエステル (3.60 g)、メタノール (0.9 ml) 及びトリフェニルフォスフィン (2.36 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、-50℃でアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.67 ml) の無水テトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を加え、室温に戻し3.5時間反応させた。反応溶媒を減圧濃縮し、残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で処理することにより、標題化合物 (2.6 g) を得た。

【0119】c) 3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸

実施例3のb) で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチルエステル (2.58 g) のエタノール (20 ml) 溶液に2

30 *ル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチルエステル (2.58 g) のエタノール (20 ml) 溶液に2 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を加え、65℃で4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し残査に水を加えた。濃塩酸で酸性とした後、析出物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより、標題化合物 (2.02 g) を結晶性固体として得た。

【0120】d) 3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-カルバミン酸ベンジルエステル
実施例3のc) で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 (2.02 g) のトルエン溶液 (30 ml) にアルゴン雰囲気下、ジフェニルリン酸アジド (3.22 ml) 及びトリエチルアミン (2.32 ml) を加えた。60℃で40分間攪拌した後、ベンジルアルコール (20 ml) を加えた。更に3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で処理することにより、標題化合物 (1.3 g) を結晶性固体として得た。

【0121】e) 3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-アミン

実施例3のd) で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-カルバミン酸 ベンジルエステル (1.25 g) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、7.5%パラジウム-炭素 (450 mg) を加えた。水素雰囲気下、6時間水素添加反応を行った。触媒をろ去後、減圧濃縮することにより、標題化合物 (83

0mg)を油状物として得た。

【0122】f) 1-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-ピロリジン-2-オン

実施例3のe)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-アミン(830mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、室温攪拌下に4-ブロモブチルクロライド(0.44ml)を加えた。3時間攪拌した後、炭酸カリウム(1.5g)を加えて室温で18時間反応させた。反応混合物に水と酢酸エチルを加え有機層を抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=9:7:3)で処理することにより、標題化合物(560mg)を結晶性固体として得た。

【0123】g) 1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-ピロリジン-2-オン

実施例3のf)で得られた1-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-ピロリジン-2-オン(560mg)をアルゴン雰囲気下、無水塩化メチレン(20ml)に溶解し、-60℃に冷却した。次に、三臭化ホウ素(1.0mol/l)の塩化メチレン溶液(5ml)を加え10分間攪拌した後、室温に戻し1時間反応させた。反応混合物中に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルとヘキサンより再結晶することにより、標題化合物(100mg)を得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

2.04(2H, dq, J=15.3, 7.5Hz), 2.43(2H, t, J=7.8Hz), 3.51(2H, t, J=6.9Hz), 6.84(2H, d, J=8.4Hz), 7.02(1H, t, J=7.8Hz), 7.12(1H, t, J=8.1Hz), 7.25(2H, d, J=8.7Hz), 7.37(1H, d, J=7.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.1Hz), 9.38(1H, s), 11.31(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 293

【0124】実施例3-2

4-[2-(1,3,4)チアジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) N'-ホルミル-N-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]カルボヒドラジド
実施例3のC)と同様にして得られた3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(0.35g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(0.30g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.37g)を順次加えた。室温で1時間反応させた後、ホル

モヒドラジド(0.11g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)を加え、1.5時間反応させた。反応溶液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えた。抽出した有機層を1N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮することにより、標題化合物(373mg)を得た。

【0125】b) 3-(4-メトキシフェニル)-2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-1H-インドール

実施例3-2のa)で得られたN'-ホルミル-N-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]カルボヒドラジド(370mg)を、ピリジン(6ml)に溶解し、ローソン試薬(600mg)を加え、100℃で24時間反応させた。室温に戻した後、反応溶媒を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=96:4)で処理することにより、標題化合物(260mg)を得た。

【0126】c) 4-[2-(1,3,4)チアジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イル]フェノール

実施例3-2のb)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-2-(1,3,4)チアジアゾール-5-イル]-1H-インドール(127mg)をアルゴン雰囲気下、無水塩化メチレン(10ml)に溶解した。-45℃に冷却し、三臭化ホウ素(1.0mol/l)の塩化メチレン溶液(1.24ml)を加え5分間攪拌した後、室温に戻し4時間反応させた。氷冷下に氷を加え1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=96:4)で処理することにより、標題化合物(52mg)を結晶性固体として得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

6.94(2H, d, J=8.8Hz), 7.00-7.10(1H, m), 7.20-7.25(3H, m), 7.30-7.40(1H, m), 7.50(1H, d, J=8.1Hz), 9.39(1H, s), 9.67(1H, s), 12.14(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 294

【0127】実施例3-3

4-[1-メチル-2-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール

a) 3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチルエステル

実施例3と同様にして得られた3-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 エチルエステル(0.84g)をN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、氷冷攪拌下に水素化ナトリウム

(60% in oil suspension: 0.27 g)を加えた。水冷で25分間反応させた後、ヨウ化メチル(0.8 ml)を加え1.5時間反応させた。反応混合物を飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0.3%酢酸エチル/クロロホルム)で処理することにより、標題化合物(0.57 g)を油状物として得た。

【0128】b) 3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 実施例3-3のa)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチルエステル(0.57 g)をエタノール(10 ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、反応混合物を60℃で8時間反応させた後、反応溶媒を減圧濃縮した。残査に水を加え氷冷攪拌下に、2N塩酸を用いて酸性にした。析出物を濾過し、水で洗い減圧乾燥することにより、標題化合物(0.48 g)を結晶性固体として得た。

【0129】c) 3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 メトキシメチルアミド 実施例3-3のb)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(0.47 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解し、室温攪拌下にN-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.40 g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(0.25 g)、トリエチルアミン(1.2 ml)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.5 g)を順次加え、室温で3.5時間反応させた。反応混合物に飽和食塩水と酢酸エチルを加えて有機層を抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、1N塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮することにより、3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 メトキシメチルアミド(0.49 g)を油状物として得た。

【0130】d) 1-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-イル]-エタノン 実施例3-3のc)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 メトキシメチルアミド(0.49 g)をアルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン(15 ml)に溶解し、室温攪拌下にメチルマグネシウムブロマイド(0.92

mol/l)のテトラヒドロフラン溶液(6.6 ml)滴下した。4時間反応させた後、10%クエン酸水溶液(15 ml)を加え、反応溶媒を減圧濃縮し、残査を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0.5%酢酸エチル/クロロホルム)で処理することにより、標題化合物(0.42 g)を油状物として得た。

【0131】e) 3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール 実施例3-3のd)で得られた1-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-イル]-エタノン(0.42 g)をN,N-ジメチルホルムアミド・ジメチルアセタール(65 ml)に懸濁し、130℃で96時間反応させた。室温に戻した後、反応溶媒を減圧濃縮した。残査をエタノール(4 ml)に溶解し、ヒドラジン・水和物(0.2 ml)を加えた。反応混合物を100℃で2時間反応させた後、反応溶媒を減圧濃縮し、残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=85:15)で処理することにより、標題化合物(0.28 g)を結晶性固体として得た。

【0132】f) 4-[1-メチル-2-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]フェノール 実施例3-3のe)で得られた3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール(0.14 g)を48%臭化水素酸(1.1 ml)と25%臭化水素酸/酢酸(1.1 ml)に懸濁し、140℃で2時間反応させた。室温に戻した後、炭酸水素ナトリウムを用い、中和後クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、残査をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=40:60)で処理することにより、標題化合物(74 mg)を結晶性固体として得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 3.62 and 3.80(3H, s), 6.10 and 6.42(1H, s), 6.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.30(4H, m), 7.45-7.60(2H, m), 7.77(1H, s), 9.30(1H, s), 13.08(1H, br s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 290

実施例3乃至3-3で得られた化合物を表10に示した。

【0133】

【表10】

実施例	構造式	実施例	構造式
3		3-2	
3-3		—	—

【0134】薬理試験

1. エストロゲン受容体に対するアゴニスト活性（レポータージーンアッセイ）

CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞を培地 (Eagle-MEM (Minimum Essential Medium)、10% 馬血清 (HS)、0.1 mM MEM 非必須アミノ酸溶液、100 μ g/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシン) に懸濁し、CHO 細胞は 6×10^6 cells/flask で 75 cm² flask に培養し 24 時間培養した。無血清 Eagle-MEM 5 ml で 2 回洗浄した後、無血清 Eagle-MEM 5 ml を加えた。一方 600 μ l の無血清 Eagle-MEM に 24 μ l のリポフェクション試薬 (Trans-IT LT-1) を加えて軽く撹拌した。5 分間静置後、この溶液に human estrogen receptor α (hER α) 発現ベクター (hER α /pcDNA3) 又は hER β 発現ベクター (hER β /pcDNA3) と estrogen response element (ERE) を挿入した luciferase receptor gene (ERE/Luc) を加え撹拌した (CHO 細胞用には hER α /pcDNA3 2 μ g、ERE/Luc 10 μ g 若しくは hER β /*

pcDNA3 2 μ g、ERE/Luc 10 μ g)。5 分間静置後この溶液を前述の Eagle-MEM で洗浄した細胞に添加し、4 時間 CO₂ インキュベーターで静置した。溶液を吸引除去し、12 ml の培地を添加し培養した。12 時間後、トリプシン/EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid) を添加し、細胞をはがした後、培地で懸濁し、96 well-white plate に 3×10^4 cells/well で播いた。8 時間後、培地で希釈した化合物を細胞に添加した (対照群には DMSO (Dimethyl Sulfoxide) を含む培地、陽性対照群には 17 β -estradiol を含む培地を添加した)。24 時間培養した後、培地を除去し、ルシフェラーゼの基質 (ビッカジーン LT7.5) を添加し、トップカウントでルシフェラーゼ活性を測定し、アゴニスト活性の指標とした。化合物非添加群に対して、17 β -estradiol 添加群の最大のルシフェラーゼ活性を 100% のアゴニスト活性とした時、50% のアゴニスト活性を示す化合物の濃度を EC₅₀ とし、化合物の活性の指標とした。結果を表 11 乃至 13 に示した。

【0135】

【表 11】

実施例	EC ₅₀ (nM)		実施例	EC ₅₀ (nM)	
	α	β		α	β
1	1000	2	1-8	300	0.5
1-2	4000	5	2	>10000	50
1-3	400	20	2-2	200	3
1-4	>10000	100	2-3	700	20
1-5	800	30	3	>10000	300
1-6	2	0.1	3-2	7000	40
1-7	>10000	200	3-3	4000	200

【0136】

* * 【表12】

実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)
	β		β		β
1-9	8000	1-31	5000	1-53	500
1-10	9	1-32	2	1-54	0.8
1-11	0.4	1-34	0.6	1-55	15
1-12	1	1-35	200	1-56	300
1-13	4	1-36	20	1-57	50
1-14	40	1-37	60	1-58	150
1-15	20	1-39	30	1-59	30
1-16	20	1-40	10	1-60	30
1-17	3	1-41	2	1-61	40
1-18	10	1-42	5	1-62	30
1-19	2000	1-43	1000	1-63	30
1-20	40	1-44	4	1-64	40
1-21	60	1-45	2	1-65	300
1-22	2000	1-46	1	1-66	300
1-23	0.4	1-47	1	1-67	100
1-24	100	1-48	80	1-68	100
1-25	20	1-49	30	1-69	1000
1-27	200	1-50	20	1-70	2000
1-28	30	1-51	3	1-72	1000
1-30	200	1-52	0.5	1-73	1000

【0137】

※ ※ 【表13】

実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)
	β		β		β
1-74	100	1-83	10	1-91	80
1-75	20	1-84	200	1-92	10
1-77	100	1-85	300	2-4	50
1-78	200	1-86	80	2-5	200
1-80	200	1-87	700	2-6	1000
1-81	40	1-88	700	-	-
1-82	30	1-89	3000	-	-

【0138】

【発明の効果】上記試験から明らかとなり、本発明の新規化合物及びその製薬上許容される塩は、エストロゲンレセプター、特に β に対して選択的に作用する。よっ★50

★て、本願発明化合物はエストロゲンを投与することによりその副作用として懸念される子宮出血、子宮がん等の副作用のない、骨粗鬆症治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード(参考)
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/437	
31/4439		31/4439	
A 6 1 P 5/30		A 6 1 P 5/30	
5/32		5/32	
19/10		19/10	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	
403/04		403/04	
405/04		405/04	
409/04		409/04	
417/04		417/04	
471/04	1 0 4	471/04	1 0 4 Z

(72)発明者 藤井 明彦
 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産
 業株式会社医薬総合研究所内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC12 CC22 CC25
 CC62 CC75 CC92 DD06 EE01
 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02
 HH01 JJ01 JJ03 KK02 KK04
 PP03
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17
 BC36 BC38 BC82 CB05 GA02
 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01
 MA04 NA06 NA14 ZA97 ZC11
 ZC41
 4C204 BB01 CB02 DB07 DB15 EB03
 FB01 GB01 GB03 GB21 GB22
 GB24 GB25 GB26 GB32